

TRAITE DE COOPERATION EN MATIERE DE BREVETS

PCT

NOTIFICATION D'ELECTION

(règle 61.2 du PCT)

Expéditeur: le BUREAU INTERNATIONAL

Destinataire:

Commissioner
 US Department of Commerce
 United States Patent and Trademark
 Office, PCT
 2011 South Clark Place Room
 CP2/5C24
 Arlington, VA 22202
 ETATS-UNIS D'AMERIQUE
 en sa qualité d'office élu

Date d'expédition (jour/mois/année) 06 avril 2001 (06.04.01)	
Demande internationale no PCT/FR00/01679	Référence du dossier du déposant ou du mandataire B4168AA - EG/MR
Date du dépôt international (jour/mois/année) 16 juin 2000 (16.06.00)	Date de priorité (jour/mois/année) 16 juin 1999 (16.06.99)
Déposant REKIK, Raouf	

1. L'office désigné est avisé de son élection qui a été faite:



dans la demande d'examen préliminaire international présentée à l'administration chargée de l'examen préliminaire international le:

12 janvier 2001 (12.01.01)



dans une déclaration visant une élection ultérieure déposée auprès du Bureau international le:

2. L'élection



a été faite



n'a pas été faite

avant l'expiration d'un délai de 19 mois à compter de la date de priorité ou, lorsque la règle 32 s'applique, dans le délai visé à la règle 32.2b).

Bureau international de l'OMPI
 34, chemin des Colombettes
 1211 Genève 20, Suisse

no de télécopieur: (41-22) 740.14.35

Fonctionnaire autorisé

Maria Kirchner

no de téléphone: (41-22) 338.83.38

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

101
TECH CENTER 1600/2000
RECEIVED
SEP 06 2002
35

Applicant's or agent's file reference B4168AA - EG	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/FR00/01679	International filing date (day month year) 16 June 2000 (16.06.00)	Priority date (day month year) 16 June 1999 (16.06.99)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/40		
Applicant REKIK, Raouf		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of <u>8</u> sheets, including this cover sheet. <input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of _____ sheets.
3. This report contains indications relating to the following items: I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report II <input type="checkbox"/> Priority III <input checked="" type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability: citations and explanations supporting such statement VI <input checked="" type="checkbox"/> Certain documents cited VII <input checked="" type="checkbox"/> Certain defects in the international application VIII <input checked="" type="checkbox"/> Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 12 January 2001 (12.01.01)	Date of completion of this report 23 October 2001 (23.10.2001)
Name and mailing address of the IPEA/EP Facsimile No.	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01679

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☐ the international application as originally filed
- ☒ the description:
pages _____ 1-20 _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☒ the claims:
pages _____ 1-14 _____, as originally filed
pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages _____, as originally filed
pages _____, filed with the demand
pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the **language**, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:
- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01679

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

- ☐ the entire international application.
- ☒ claims Nos. 1-14(part)

because:

- ☐ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

- ☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 1-14

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
- ☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/FR00/01679

VI. Certain documents cited

1. Certain published documents (Rule 70.10)

Application No. Patent No.	Publication date (day month year)	Filing date (day month year)	Priority date (valid claim) (day month year)
WO 99 36062	22 July 1999 (22.07.1999)	21 December 1998 (21.12.1998)	

2. Non-written disclosures (Rule 70.9)

Kind of non-written disclosure	Date of non-written disclosure (day month year)	Date of written disclosure referring to non-written disclosure (day month year)

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

Since a full search report has not been established for all of Claims 1-14, the examination has been carried out only with respect to those parts of the claims with subject matter that appears to be clear, supported and adequately disclosed, namely those parts relating to the compounds that are clearly identified structurally, i.e. ramipril and ramiprilat, while duly taking into consideration the general concept upon which the application is based.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/FR 00/01679

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	8, 10, 11	YES
	Claims	1-7, 9, 12-14	NO
Inventive step (IS)	Claims	8, 10, 11	YES
	Claims	1-7, 9, 12-14	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-14	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

1. Reference is made to the following documents:

D1: EP-A-0 220 107 (MERCK & CO INC) 29 April 1987

D2: SHAH, G. B. ET AL: "Ocular hypotensive effect of ramiprilat in chronic and acute models of glaucoma in rabbits" INDIAN J. PHARMACOL. (1999), 31(2), 110-115, XP000980134

D3: EP-A-0 158 157 (HOECHST AG) 16 October 1985

D4: KUSAKA-NAKAMURA, MIHO ET AL: "Antihypertensive treatment in spontaneously hypertensive rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus" ACTA PHYSIOL. HUNG. (1988), 71(2), 251-69, XP000980228

D5: GARG S. K. ET AL: "Renal and retinal changes after treatment with Ramipril and pentoxifyline in subjects with IDDM", ANNALS OF OPHTHALMOLOGY - GLAUCOMA, (1998), 30/1 (33-37), XP000980142

D6: KULSHRESTHA, M. K. (1) ET AL: "Protective effect

of angiotensin converting enzyme inhibitors in diabetic retinopathy" IOVS, (MARCH 15, 1999)
VOL. 40, NO. 4, PP. S312, XP000980128

D7: EP-A-0 114 333 (SCHERING CORP) 1 August 1984

D8: YAMAGAMI K ET AL: "Further study on antihypertensive and antisclerotic effects of captopril on the retinal arteriole in SHRSP" FOLIA OPHTHALM. JAPONICA, (1983) 34/2 (290-297).
CODEN: NGKYA3, XP000980116

D9: DATABASE WPI Section Ch, Week 199401 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1994-002154, XP002157734 & JP 05 306296 A (ZH MARINO FORUM 21) 21 November 1993.

2. Novelty (PCT Article 33(2))

- 2.1 Document D2 discloses that ramiprilat applied topically to rabbits in the form of a sterile saline solution (page 111, first column, lines 2-4) significantly reduces intraocular pressure in normotensive rabbits and in rabbits with alpha-chymotrypsin-induced glaucoma (summary), which demonstrates the efficacy thereof in the treatment of glaucoma ("discussion", page 113, first column to page 114, line 11).

This disclosure falls within the subject matter of Claims 1-7 and 14 and, as a result, these claims are not novel.

Document D3 also recommends the use of ACE

(angiotensin-converting enzyme) inhibitors and, in particular, ramipril and ramiprilat, for the treatment of glaucoma (D3, page 11, lines 13-14 and page 15, lines 23-26; Claims 1, 8, 11 and 14). It follows that D3 likewise anticipates the subject matter of Claims 1-7 and 14.

Documents D4 and D5 similarly describe the use of ramipril for the treatment of, *inter alia*, diabetes mellitus-induced retinopathy (D4: abstract, "Ocular Lesions", page 260; page 266, fourth paragraph; page 267, lines 6-8; D5: abstract). The subject matter of Claims 1-4 and 6 is thus anticipated.

Document D6 also discloses that ACE inhibitors protect against the loss of visual acuity in patients with diabetic retinopathy (abstract). This disclosure anticipates the subject matter of Claims 1 and 6.

Document D7 discloses a topical ophthalmic composition containing an ACE inhibitor, for example captopril or trandolapril, for treating glaucoma (Claims 1, 6-7 and 10). This formulation is optionally in the form of an ophthalmic solution (Examples 1 and 2, pages 11-12). This disclosure anticipates the subject matter of Claims 1, 2, 5-7 and 14 (cf. Box VII of the report).

Document D8 discloses that captopril protects retinal arterioles from sclerosis in hypertensive patients. This anticipates the subject matter of Claims 1, 2 and 6 (cf. Box VII of the report).

2.2 Document D1 discloses a pharmaceutical composition

containing an ACE inhibitor for the treatment of age-related macular degeneration (D1, Claims 1 and 7). This disclosure anticipates the subject matter of Claims 1-2, 6, 9 and 13 (cf. Box VII of the report). It follows that said claims are not novel.

- 2.3 Document D9 discloses that the Gly-His-Phe and Tyr-Arg-Pro-Tyr peptides inhibit the angiotensin I-converting enzyme and can be used for the treatment of hypertension and the complications related thereto, particularly retinal venous occlusion (abstract). This disclosure anticipates the subject matter of Claims 1, 6 and 12.

3. Inventive step (PCT Article 33(3))

The prior art documents do not suggest the use of ramipril and ramiprilat as per Claims 8, 10 and 11 for the treatment of:

- degenerative chorioretinopathies in patients with high myopia
- central serous chorioretinopathies and diffuse retinal pigment epitheliopathies
- hereditary retinal dystrophies

As a result, the subject matter of Claims 8, 10 and 11 appears to be inventive.

- 4.1 The subject matter of Claims 1-5 fulfils the requirements of the PCT with respect to industrial applicability.

- 4.2 The PCT Contracting States do not have uniform

criteria for assessing whether Claims 6-14 are industrially applicable. Patentability may also be dependent on the way in which the claims are worded. The European Patent Office, for example, does not recognise as industrially applicable the subject matter of claims to the medical use of a compound, but may allow, however, claims to the first medical use of a known compound as well as claims to the use of such a compound in the manufacture of a drug for a novel medical treatment.

Supplemental Box

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: VI.

Although, under the terms of PCT Rule 64.1(b), this document is not part of the prior art, it could become relevant when assessing the novelty of the present application.

VII. Certain defects in the international application

The following defects in the form or contents of the international application have been noted:

1. In Claim 2, an "unusual parameter" is used to characterise the active principle. In the absence of data demonstrating that the active principles cited in the prior art for the preparation of a drug as per Claim 1 do not fulfil the criteria set out in Claim 2, this "unusual parameter" has not been considered to be a technical feature capable of establishing novelty (the PCT Guidelines III-4.7a).
2. The description mentions Figures 1 to 8 (pages 8-9), yet no figures were filed with the application (PCT Rule 5.1).

VIII. Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

The expression "having a high degree of stability" in Claim 1 is vague and ambiguous and casts doubt on the technical features of the active principle to which it refers. It follows that the subject matter of said claim is not clearly defined (PCT Article 6).

PCT

REC'D 25 OCT 2001

RAPPORT D'EXAMEN PRELIMINAIRE INTERNATIONAL



(article 36 et règle 70 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire B4168AA - EG	POUR SUITE A DONNER voir la notification de transmission du rapport d'examen préliminaire international (formulaire PCT/IPEA/416)	
Demande internationale n° PCT/FR00/01679	Date du dépôt international (jour/mois/année) 16/06/2000	Date de priorité (jour/mois/année) 16/06/1999
Classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois classification nationale et CIB A61K31/40		
Déposant REKIK, Raouf et al.		

1. Le présent rapport d'examen préliminaire international, établi par l'administration chargée de l'examen préliminaire international, est transmis au déposant conformément à l'article 36.
2. Ce RAPPORT comprend 8 feuilles, y compris la présente feuille de couverture.
 - ☐ Il est accompagné d'ANNEXES, c'est-à-dire de feuilles de la description, des revendications ou des dessins qui ont été modifiées et qui servent de base au présent rapport ou de feuilles contenant des rectifications faites auprès de l'administration chargée de l'examen préliminaire international (voir la règle 70.16 et l'instruction 607 des Instructions administratives du PCT).

Ces annexes comprennent feuilles.

3. Le présent rapport contient des indications relatives aux points suivants:
 - I ☒ Base du rapport
 - II ☐ Priorité
 - III ☒ Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle
 - IV ☐ Absence d'unité de l'invention
 - V ☒ Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration
 - VI ☒ Certains documents cités
 - VII ☒ Irrégularités dans la demande internationale
 - VIII ☒ Observations relatives à la demande internationale

Date de présentation de la demande d'examen préliminaire internationale 12/01/2001	Date d'achèvement du présent rapport 23.10.2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de l'examen préliminaire international:  Office européen des brevets D-80298 Munich Tél. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Fonctionnaire autorisé Tardi, C N° de téléphone +49 89 2399 8180 

I. Base du rapport

1. En ce qui concerne les **éléments** de la demande internationale (*les feuilles de remplacement qui ont été remises à l'office récepteur en réponse à une invitation faite conformément à l'article 14 sont considérées dans le présent rapport comme "initialement déposées" et ne sont pas jointes en annexe au rapport puisqu'elles ne contiennent pas de modifications (règles 70.16 et 70.17)*):

Description, pages:

1-20 version initiale

Revendications, N°:

1-14 version initiale

2. En ce qui concerne la **langue**, tous les éléments indiqués ci-dessus étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue dans laquelle la demande internationale a été déposée, sauf indication contraire donnée sous ce point.

Ces éléments étaient à la disposition de l'administration ou lui ont été remis dans la langue suivante: , qui est :

- ☐ la langue d'une traduction remise aux fins de la recherche internationale (selon la règle 23.1(b)).
- ☐ la langue de publication de la demande internationale (selon la règle 48.3(b)).
- ☐ la langue de la traduction remise aux fins de l'examen préliminaire internationale (selon la règle 55.2 ou 55.3).

3. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acide aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), l'examen préliminaire internationale a été effectué sur la base du listage des séquences :

- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposé avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences par écrit et fourni ultérieurement ne va pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences Présenté par écrit, a été fournie.

4. Les modifications ont entraîné l'annulation :

- ☐ de la description, pages :
- ☐ des revendications, n^{os} :
- ☐ des dessins, feuilles :

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01679

5. ☐ Le présent rapport a été formulé abstraction faite (de certaines) des modifications, qui ont été considérées comme allant au-delà de l'exposé de l'invention tel qu'il a été déposé, comme il est indiqué ci-après (règle 70.2(c)) :

(Toute feuille de remplacement comportant des modifications de cette nature doit être indiquée au point 1 et annexée au présent rapport)

6. Observations complémentaires, le cas échéant :

III. Absence de formulation d'opinion quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle

1. La question de savoir si l'objet de l'invention revendiquée semble être nouveau, impliquer une activité inventive (ne pas être évident) ou être susceptible d'application industrielle n'a pas été examinée pour ce qui concerne :

- ☐ l'ensemble de la demande internationale.
- ☒ les revendications n°s 1-14 (en partie).

parce que :

- ☐ la demande internationale, ou les revendications n°s en question, se rapportent à l'objet suivant, à l'égard duquel l'administration chargée de l'examen préliminaire international n'est pas tenue d'effectuer un examen préliminaire international (*préciser*) :
- ☐ la description, les revendications ou les dessins (*en indiquer les éléments ci-dessous*), ou les revendications n°s en question ne sont pas claires, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable (*préciser*) :
- ☐ les revendications, ou les revendications n°s en question, ne se fondent pas de façon adéquate sur la description, de sorte qu'il n'est pas possible de formuler une opinion valable.
- ☒ il n'a pas été établi de rapport de recherche internationale pour les revendications n°s 1-14, toutes incomplètement recherchées en question.

2. Le listage des séquences de nucléotides ou d'acides aminés n'est pas conforme à la norme prévue dans l'annexe C des instructions administratives, de sorte qu'il n'est pas possible d'effectuer un examen préliminaire international significatif:

- ☐ le listage présenté par écrit n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.
- ☐ le listage sous forme déchiffrable par ordinateur n'a pas été fourni ou n'est pas conforme à la norme.

V. Déclaration motivée selon l'article 35(2) quant à la nouveauté, l'activité inventive et la possibilité d'application industrielle; citations et explications à l'appui de cette déclaration

**RAPPORT D'EXAMEN
PRÉLIMINAIRE INTERNATIONAL**

Demande internationale n° PCT/FR00/01679

1. Déclaration

Nouveauté	Oui : Revendications 8, 10, 11 Non : Revendications 1-7, 9, 12-14
Activité inventive	Oui : Revendications 8, 10, 11 Non : Revendications 1-7, 9, 12-14
Possibilité d'application industrielle	Oui : Revendications 1-14 Non : Revendications

**2. Citations et explications
voir feuille séparée**

VI. Certain documents cités

1. Certains documents publiés (règle 70.10)
et / ou

2. Divulgations non écrites (règle 70.9)

voir feuille séparée

VII. Irrégularités dans la demande internationale

Les irrégularités suivantes, concernant la forme ou le contenu de la demande internationale, ont été constatées :
voir feuille séparée

VIII. Observations relatives à la demande internationale

Les observations suivantes sont faites au sujet de la clarté des revendications, de la description et des dessins et de la question de savoir si les revendications se fondent entièrement sur la description :
voir feuille séparée

Concernant le point III

- 1) Comme toutes les revendications 1-14 ont été recherchées incomplètement, l'examen n'a été effectué que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les composés structurellement et clairement identifiés, à savoir le ramipril et le ramiprilate, en tenant dûment compte de l'idée générale sur laquelle repose la demande.

Concernant le point V

- 1) Il est fait référence aux documents suivants:
D1: EP-A-0 220 107 (MERCK & CO INC) 29 avril 1987
D2: SHAH, G. B. ET AL: 'Ocular hypotensive effect of ramiprilat in chronic and acute models of glaucoma in rabbits' INDIAN J. PHARMACOL. (1999), 31(2), 110-115, XP000980134
D3: EP-A-0 158 157 (HOECHST AG) 16 octobre 1985
D4: KUSAKA-NAKAMURA, MIHO ET AL: 'Antihypertensive treatment in spontaneously hypertensive rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus' ACTA PHYSIOL. HUNG. (1988), 71(2), 251-69, XP000980228
D5: GARG S.K. ET AL: 'Renal and retinal changes after treatment with Ramipril and pentoxifyline in subjects with IDDM.' ANNALS OF OPHTHALMOLOGY - GLAUCOMA, (1998) 30/1 (33-37)., XP000980142
D6: KULSHRESTHA, M. K. (1) ET AL: 'Protective effect of angiotensin converting enzyme inhibitors in diabetic retinopathy.' IOVS, (MARCH 15, 1999) VOL. 40, NO. 4, PP. S312., XP000980128
D7: EP-A-0 114 333 (SCHERING CORP) 1 août 1984
D8: YAMAGAMI K. ET AL: 'Further study on antihypertensive and antisclerotic effects of captopril on the retinal arteriole in SHRSP.' FOLIA OPHTHALM. JAPONICA, (1983) 34/2 (290-297). CODEN: NGKYA3, XP000980116
D9: DATABASE WPI Section Ch, Week 199401 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1994-002154 XP002157734 & JP 05 306296 A (ZH MARINO FORUM 21), 19 novembre 1993.

2) Nouveauté (Art. 33(2) PCT)

2.1 Le document D2 décrit que le ramiprilate, administré à des lapins par voie topique sous forme de solution stérile saline (p.111, première col. l.2-4), diminue de façon significative la pression intraoculaire chez des lapins normotendus et chez des lapins présentant un glaucome induit par de l'alpha-chymotrypsine (summary), ce qui démontre son efficacité pour le traitement du glaucome ("discussion", p.113 première colonne à p.114 l.11).

Cette divulgation tombe sous l'objet des revendications 1-7 et 14, en conséquence, ces revendications ne sont pas nouvelles.

Le document D3 préconise également l'utilisation d'IEC (inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine), et notamment du ramipril et du ramiprilate pour le traitement du glaucome (D3, p.11 l.13-14 et p.15 l.23-26, revendications 1, 8, 11, 14). D3 antécipise donc également l'objet des revendications 1-7 et 14.

Les documents D4 et D5 décrivent de même l'utilisation du ramipril pour le traitement entre autre de la rétinopathie induite par le diabète sucré (D4: abstract, "Ocular Lesions" p.260, p.266 quatrième paragraphe, p.267 l.6-8; D5: abstract), antécipant l'objet des revendications 1-4 et 6.

Le document D6 divulgue aussi que les IEC protègent contre la perte d'acuité visuelle chez les personnes souffrant de rétinopathie diabétique (abstract). Cette divulgation antécipise l'objet des revendications 1 et 6.

Le document D7 divulgue une composition topique ophtalmologique contenant un IEC, par exemple le captopril ou le trandolapril, pour le traitement du glaucome (revendications 1, 6-7, 10). Cette formulation peut être sous la forme d'une solution ophtalmologique (exemples 1 et 2 p.11-12). Cette divulgation antécipise l'objet des revendications 1, 2, 5-7 et 14 (cf point VII de la notification).

Le document D8 décrit que le captopril protège les artéioles rétinienne de la sclérose chez les sujets hypertendus, ce qui antécipise l'objet des revendications 1, 2 et 6 (cf point VII de la notification).

2.2 Le document D1 divulgue une composition pharmaceutique contenant un IEC pour le traitement de dégénérescences maculaires liées à l'âge (D1,

revendications 1 et 7). Cette divulgation antécédente l'objet des revendications 1-2, 6, 9 et 13 (cf point VII de la notification), en conséquence, ces revendications ne sont pas nouvelles.

2.3 Le document D9 divulgue que les peptides Gly-His-Phe et Tyr-Arg-Pro-Tyr inhibent l'enzyme de conversion de l'angiotensine I et peuvent être utilisés pour le traitement de l'hypertension et de ses complications, notamment l'occlusion veineuse rétinienne (abstract). Cette divulgation antécédente l'objet des revendications 1, 6 et 12.

3) **Activité inventive (Art. 33(3) PCT)**

L'utilisation du ramipril et du ramiprilate selon les revendications 8, 10 et 11 pour le traitement:

- des chorio-rétinopathies dégénératives du fort myope
- des chorio-rétinopathies séreuses centrales et épithéliopathies rétinienne diffuses
- des dystrophies héréditaires de la rétine

n'est pas suggérée dans les documents de l'art antérieur. L'objet des revendications 8, 10 et 11 apparaît donc être inventif.

4) **4.1 L'objet des revendications 1-5 satisfait aux exigences du PCT en ce qui concerne la possibilité d'application industrielle.**

4.2 Il n'existe pas de critère unifié dans les Etats parties au PCT pour déterminer si les revendications 6-14 sont susceptibles d'application industrielle. La brevetabilité peut aussi dépendre de la manière dont les revendications ont été formulées. Ainsi, l'Office européen des brevets ne considère pas comme susceptible d'application industrielle l'objet de revendications d'utilisation d'un composé à des fins médicales. Par contre, peuvent être acceptées des revendications relatives à un composé connu, pour une première utilisation à des fins médicales ainsi que des revendications relatives à l'utilisation d'un tel composé dans la fabrication d'un médicament en vue d'un nouveau traitement médical.

Concernant le point VI

1) Certains documents publiés (règle 70.10)

Demande n° Brevet n°	Date de publication (jour/mois/année)	Date de dépôt (jour/mois/année)	Date de priorité (valablement revendiquée) (jour/mois/année)
WO 99 36062	22 juillet 1999	21 décembre 1998	

Bien que ce document ne fasse pas partie de l'art antérieur selon la Règle 64.1(b) PCT, il pourrait devenir pertinent pour évaluer la nouveauté de la présente demande.

Concernant le point VII

- 1) Dans la revendication 2, un "paramètre inhabituel" est utilisé pour caractériser le principe actif. En l'absence de données qui démontreraient que les principes actifs cités dans l'art antérieur pour la préparation d'un médicament selon la revendication 1, ne répondent pas aux critères définis dans la revendication 2, ce "paramètre inhabituel" n'a pas été pris en compte comme une caractéristique technique susceptible d'établir la nouveauté (Directives PCT III-4.7a).
- 2) La description fait mention de figures 1 à 8 (p.8-9) mais aucune figure n'a été déposée avec la demande (Règle 5.1 PCT).

Concernant le point VIII

- 1) L'expression "ayant un grand degré de stabilité" utilisée dans la revendication 1 est vague et équivoque, et laisse un doute quant aux caractéristiques techniques du principe actif auquel elle se réfère. L'objet de ladite revendication n'est donc pas clairement défini (article 6 PCT).

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 décembre 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 00/76499 A2

(51) Classification internationale des brevets⁷: A61K 31/40

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01679

(22) Date de dépôt international: 16 juin 2000 (16.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
SN 99 122 16 juin 1999 (16.06.1999) TN
99/15359 6 décembre 1999 (06.12.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): REKIK,
Elyes, Ben, Mohamed, Raouf [TN/FR]; 5, avenue du
Poitou, F-92330 Sceaux (FR).

(71) Déposant et

(72) Inventeur: REKIK, Raouf [TN/TN]; 3, avenue Louis
Brailles, 1002 Tunis (TN).

(74) Mandataires: GUTMANN, Ernest etc.; Ernest Gutmann-
Yves Plasseraud S.A., 3, rue Chauveau-Lagarde, F-75008
Paris (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

— Sans rapport de recherche internationale, sera republiée
dès réception de ce rapport.

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NEUROPROTECTIVE AND RETINOPROTECTIVE OPHTHALMOLOGIC MEDICINES

(54) Titre: MEDICAMENTS OPHTHALMOLOGIQUES NEURO-ET RETINO-PROTECTEURS

(57) Abstract: The invention concerns a neuroprotective and retinoprotective medicine, whereof the active principle is selected among a group of compounds consisting of ramipril, ramiprilate or any other ramiprilate derivative capable of releasing it in the organism whereto it is administered. Said medicine is used for prevention, or even for improving visual acuity and visual field in normal subjects, as well as for treating ophthalmologic pathologies involving a vascular factor, in particular glaucomatous neuropathy, degenerative choriopathy of strong myopia, age-related maculopathy, serous central chorioretinopathy, hereditary dystrophy of the retina and retinal venous occlusions. It almost invariably improves the visual function (acuity and visual field).

(57) Abrégé: L'invention concerne un médicament neuroprotecteur et rétinoprotecteur, dont le principe actif est choisi au sein d'un groupe de composés consistant en le ramipril, le ramiprilate ou tout autre dérivé du ramiprilate susceptible de le libérer dans l'organisme auquel il serait administré. Il est appliqué à la prévention, ou même l'amélioration de l'acuité visuelle et du champ visuel chez des sujets normaux, ainsi qu'au traitement de pathologies ophtalmiques mettant en jeu un facteur vasculaire, notamment de neuropathies glaucomateuses, de chorio-rétinopathies dégénératives du fort myope, des dégénérescences maculaires liées à l'âge, de chorio-rétinopathies séreuses centrales, de dystrophies héréditaires de la rétine et d'occlusions veineuses rétinienne. Il entraîne pratiquement toujours une amélioration de la fonction visuelle (acuité et champ visuel).

WO 00/76499 A2

MÉDICAMENTS OPHTHALMOLOGIQUES NEURO- ET RÉTINO- PROTECTEURS

5 L'invention concerne la production de médicaments neuroprotecteurs et rétino-protecteurs pour maintenir ou améliorer la fonction visuelle (acuité et champ visuels). Elle concerne plus particulièrement de tels médicaments pour le traitement d'affections ophtalmologiques comportant une détérioration de la chorio-rétine ou du
10 nerf optique ou des deux à la fois, avec pour conséquence une perte progressive de la vision (acuité et champ visuels).

Ces effets sur la vision sont en particulier observés dans le glaucome, auquel est classiquement associée la notion d'hypertension oculaire.

15 Certes, l'hypertension oculaire peut exercer un effet néfaste sur le nerf optique. Pourtant l'expérience montre que cette conséquence de la pression intraoculaire n'est pas nécessairement la cause de glaucome, puisque l'on observe que nombreux sont les patients qui souffrent d'hypertension intraoculaire sans pour autant courir le risque d'une
20 dégradation du nerf optique ou d'une réduction progressive de leur champ visuel. A l'inverse, l'on peut observer dans d'autres catégories de patients des atteintes du nerf optique de caractère glaucomateux, associées à une perte progressive du champ visuel, sans que l'on observe en même temps chez eux un accroissement de la tension intraoculaire.

25 Certes, certains documents antérieurs ont déjà évalué l'action présumée des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine sur la pression oculaire (PIO). Ils n'ont pas relevé leur intérêt dans l'amélioration de la vision. Par ailleurs article récent de M. Détry Morel paru dans la revue J. Fr. Ophtalmol., 1999 ; 22,1, 122-134 (1999), intitulé
30 « Perspectives dans le traitement médical de la neuropathie glaucomateuse – Bases de la neuroprotection », qui passe en revue les

perspectives à ce jour du développement de médicaments pour le traitement médical des neuropathies glaucomateuses fait référence à l'utilisation qui aurait été envisagée de quelques médications vasoactives mettant en jeu certains inhibiteurs de l'angiotensine de conversion pour surmonter l'amoindrissement de la circulation sanguine oculaire ("ocular blood flow") qui est observable chez des patients porteurs de certaines formes de glaucomes. Mais, selon Détry-Morel, si certaines de ces médications étaient susceptibles d'induire un accroissement de cet « ocular blood flow » il conviendrait toutefois d'être très prudent puisque l'on ne sait pas si cet accroissement s'accompagne d'un effet bénéfique pour les patients ou, au contraire, consiste seulement en un effet secondaire. Détry-Morel évoque en particulier la possibilité que cet accroissement, normalement bien géré par un tissu sain, puisse avoir des conséquences désastreuses dans un tissu dont le lit vasculaire serait au départ précaire. Enfin, Détry-Morel ne rapporte aucune observation de l'interruption du processus de détérioration du nerf optique ou de la perte progressive du champ visuel, encore moins d'une amélioration du champ visuel, quels que soient les traitements qu'il a passés en revue.

L'invention a pour but la production de médicaments destinés au traitement des affections ophtalmologiques permettant l'obtention d'une amélioration des fonctions visuelles, en particulier du champ visuel et de l'acuité visuelle, chez des patients souffrant de neuropathies tels que glaucome, mais aussi d'autres affections chorio-rétiniennes ou de détériorations du nerf optique, qui font intervenir un facteur vasculaire. Au nombre de ces pathologies on mentionnera, à titre d'exemples,

(1) les neuropathies glaucomateuses, dont naturellement le glaucome lui-même

(2) la chorio-rétinopathie dégénérative du myope fort,

(3) les dégénérescences maculaires liées à l'âge (DMLA),

(4) les épithéliopathies rétiniennes diffuses (RD) et la chorio-rétinopathie séreuse centrale (C.R.S.C.),

- (5) les dystrophies héréditaires de la rétine,
- (6) les occlusions veineuses rétinienne.

L'invention découle de la découverte que certains inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) de l'angiotensine 1 en angiotensine 2 avaient pour effet d'induire chez les patients traités non seulement une interruption, ce que l'on n'avait guère observé à ce jour chez de patients traités pour des affections du type sus-indiqué, mais de surcroît une inversion au moins partielle du processus de dégradation de la fonction visuelle avec amélioration de l'acuité visuelle et du champ visuel.

Mais les médicaments selon l'invention ne sont pas limités à des applications du type de celles qui ont été évoquées ci-dessus. Ils sont utilement mis en œuvre pour prévenir ou ralentir, voire supprimer, les diminutions « naturelles » de l'acuité visuelle du champ visuel ou des deux à la fois. En particulier, ils trouvent une application heureuse dans la prévention et même l'inversion du déclin visuel chez le sujet âgé.

La sensibilité rétinienne moyenne diminue de façon linéaire avec l'âge. Cette pente s'amorce très tôt, au moins dès l'âge de 20 ans et s'accélère après 60 ans. En particulier la sensibilité moyenne (SM) exprimée en décibels (dB) obéit pour Jaffe à l'équation suivante :

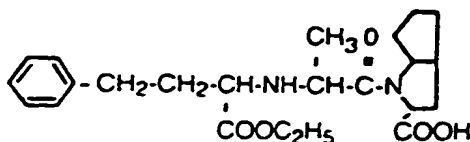
$$SM \text{ (dB)} = 28.8 - 0.074 \times \text{âge}.$$

Ceci est d'ailleurs utilisé par l'octopie pour le calcul de la sensibilité corrigée pour l'âge. Dans les 30° centraux, la sensibilité rétinienne décline non seulement plus vite en périphérie qu'au centre mais aussi plus en périphérie supérieure que dans les autres quadrants.

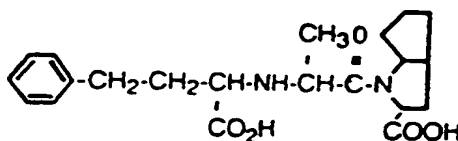
L'administration d'un IEC approprié, en particulier de ramipril aux sujets normaux a montré, périmétrie automatique à l'appui, une amélioration des sensibilités moyennes excédant de 1 à 2 DB, les valeurs de sensibilité moyenne considérées comme normales par les logiciels d'étude, puisqu'ils intègrent même dans l'évaluation de la normalité de ces sensibilités moyennes les pertes « normales » dont elles sont l'objet en fonction de l'âge des sujets chez lesquels on cherche à déterminer ce que

sont les pertes en fait supplémentaires de sensibilité moyenne, dont ils souffrent lorsqu'ils sont affectés, par exemple par l'une des pathologies sus-mentionnées.

La molécule à ce jour la plus efficace est constituée par le ramipril, de formule :



ou le ramiprilate, qui résulte de la désestérification du ramipril, de formule :



Sans doute ces médicaments font-ils intervenir le mécanisme d'action des IEC, dans la mesure où ils agissent en empêchant la transformation de l'angiotensine I en angiotensine II (vasoconstricteur) et la dégradation des bradykinines (vasodilatateurs). Ces IEC entraînent donc une vasodilatation, qui s'exerce aussi bien sur les artères que sur les veines. On parle de vasodilatateurs mixtes. Rappelons que le mécanisme de formation de la liaison qui peut s'établir entre l'inhibiteur et l'enzyme se déroule normalement en deux phases, la première consistant en la formation d'un complexe inhibiteur-enzyme par une liaison compétitive, qui met en jeu une réaction régie par une constante K_i et la seconde en une isomérisation lente du complexe inhibiteur-enzyme, elle-même également régie par une constante k_4 de vitesse de réversibilité de cette réaction.

Il peut être fait référence, pour ce qui est de l'explicitation de ces concepts, à la publication de D. Vasmant et N. Bender intitulée « Système rénine-angiotensine et ramipril, un nouvel inhibiteur de l'enzyme de

conversion » dans journal of cardiovascular Pathology 14 (suppl. 4) (1989), : S49-S56, Raven Press, qui renvoie d'ailleurs aussi à des publications antérieures de Bünning P. « Inhibition of angiotensin converting enzyme by 2-(N-((S)-1-carboxy-3-phenoxy)-L-alanyl)-(1S,3S,5S)-2-azabicyclo (3.3.0)octane-3-carboxylic acid (HOE A98 diacid. Comparison with captopril and enalaprilat" dans Drug Research 1984 ;34 :1406-1410, ainsi qu'à la these de doctorat de Shapiro R. (Ph.D Thesis, Harvard University Cambridge. MA, 1983 "Activation and inactivation of rabbit pulmonary angiotensin converting enzyme".

Le ramipril et le ramiprilate sont d'un intérêt particulier. Le ramiprilate, qui résulte de la désestérification du ramipril, peut former des complexes plus stables que d'autres inhibiteurs avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine. En particulier, la demi-vie de ces complexes est de l'ordre de 12 à 17 heures. Ils se distinguent aussi de nombreux autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine par leur lipophilie et par la stabilité plus élevée des couples enzyme-inhibiteur formés. Toutes ces propriétés paraissent concourir à la manifestation des effets qu'ils permettent d'obtenir à très faibles doses, comme cela est illustré par les exemples fournis plus loin.

Il est en effet souhaitable que les doses efficaces pour obtenir les effets dans le domaine de l'ophtalmologie soient inférieures aux doses qui induiraient une hypotension artérielle générale chez un sujet ayant une tension normale. Il va de soi naturellement que les doses utilisables peuvent être plus élevées chez des sujets hypertendus, sans que cela soit pour autant nécessaire, pour ce qui est de l'effet recherché dans le domaine ophtalmologique.

Il va de soi que l'on peut utiliser en lieu et place du ramipril ou du ramiprilate, tout autre IEC à caractère plutôt lipophile (tout en pouvant aussi, le cas échéant, conserver un caractère partiellement hydrophile), cet IEC présentant une affinité importante pour l'enzyme de conversion et

permettant, par conséquent, la formation de complexes enzyme-inhibiteurs stables. La stabilité des complexes apparaît comme jouant un rôle important dans la capacité des médicaments en cause à exercer l'action d'amélioration de la fonction visuelle. L'invention concerne donc un procédé de fabrication d'un médicament pour la production de médicaments neuroprotecteurs et rétinoprotecteurs mettant en jeu, à titre de principe actif un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine susceptible de former avec cette dernière un complexe suffisamment stable permettant d'obtenir non seulement l'interruption du processus de la dégradation de la fonction visuelle chez les patients qui souffrent des pathologies en cause, mais en outre une inversion ou régression de ce processus.

En particulier, on peut avoir recours à tout IEC présentant, simultanément

une constante d'inhibition K_i d'équilibre qui régit la réaction d'inhibition in vitro de l'enzyme de conversion de lapin par l'IEC en cause inférieure à celle de l'énalaprilate (50 pmol/L), et

une constante k_4 de réversibilité de la réaction d'isomérisation du complexe enzyme-inhibiteur formé inférieure à celle de l'énalaprilate ($1,1 \times 10^{-4}$).(S1) dans un milieu (50) (mM/L Hepes, 300 mM/L NaCl, 1 micromol/L $ZnCl_2$, pH 7,5 selon les méthodes de Büning et de Shapiro dans les conditions décrites par ces auteurs dans les articles identifiés plus haut.

Avantageusement encore les IEC utilisables dans le cadre de l'invention présente une lipophilie supérieure à celle de l'énalaprilate, par exemple dans des conditions mettant en jeu des mesures comparatives de coefficients de partage dans un milieu octanol/eau à pH acide. La plus grande lipophilie se manifestera par un passage d'une proportion de l'IEC selon l'invention dans la phase octanol plus importante que pour l'énalaprilate dans une plage substantielle de pHs acides notamment dans l'intervalle de pH 2 – 4.

L'énalaprilate présente déjà, lorsqu'on l'utilise en lieu et place du ramipril, une amélioration modérée de la fonction visuelle chez les patients traités. Mais les effets observés avec le ramiprilate dont la constante K_i est de 7 (7 fois plus forte qu'avec l'énalaprilate) et la constante k_4 de $1,8 \times 10^{-5}$ (de sorte que le complexe que forme le ramiprilate avec l'enzyme est six fois plus stable que celui que forme l'énalaprilate) sont incomparablement supérieurs. Il est rappelé que les indications de nature physico-chimique qui précèdent sont issues de l'article de Vasmant et al, *loc. cit.*

Des observations semblables fondées sur des essais réels n'ont pas seulement été faites chez des personnes atteintes de neuropathies glaucomateuses, mais également chez des personnes souffrant de tous autres types d'affections mettant en jeu un facteur vasculaire.

Plus particulièrement l'invention concerne l'utilisation des composés sus-indiqués pour la fabrication de médicaments utilisables pour induire chez les personnes traitées une amélioration de l'acuité et du champ visuel.

L'invention concerne encore les compositions pharmaceutiques dans lesquelles les susdits principes actifs sont associés à des véhicules pharmaceutiquement acceptables permettant leur administration sous différentes formes, notamment : formes orale, parentérale, intraveineuse, intramusculaire et transdermale, et formes topiques, notamment sous forme de collyres.

Sans que les indications chiffrées qui suivent soient à considérer comme ayant un caractère restrictif, tant elles relèvent du clinicien et de son malade, les doses quotidiennes suivantes de principe actif – en particulier lorsque ce principe actif est constitué par le ramipril ou le ramiprilate - sont efficaces, à raison de 0,5 à 5, de préférence 1 à 2 mg/jour, par exemple 1,25 mg/jour, lorsqu'elles sont administrées par voie orale. Il est clair que la posologie peut varier d'un patient à l'autre et qu'elle relève *in fine* du clinicien. Ces doses peuvent être différentes, lorsque l'on a recours à des médicaments distincts. Sans qu'il le paramètre qui suit ait

une nature limitative, on conçoit que le degré de stabilité que peut former l'IEC choisi avec l'enzyme de conversion doit aussi être pris en considération dans l'évaluation des doses quotidiennes les plus efficaces.

Une préférence nette est marquée pour les formes d'administration topiques, notamment sous forme de collyres. Elles s'avèrent particulièrement efficaces. Elles viennent en effet combler un vide dans le traitement des affections ophtalmologiques qui comportent un facteur vasculaire et que l'on ne traitait pas de façon efficace jusqu'à ce jour.

En d'autres termes, les différents IEC mis en œuvre sont, dans des formes préférées du médicament selon l'inventeur, associés à des véhicules pharmaceutiques permettant leur application en clinique sous formes de collyres.

L'invention sera encore davantage illustrée par la description des exemples cliniques qui suivent et qui, bien entendu, n'ont aucun caractère limitatif. Dans ces exemples le principe actif, en particulier le ramipril, a été administré en continu sous forme orale, à raison de 1,25 mg par jour,. Il sera également fait référence aux figures 1 à 8 ci-jointes qui fournissent des résultats obtenus avec un octopus et qui attestent de la capacité qu'ont les médicaments selon l'invention d'entraîner une sensible amélioration du champ visuel de certains de ces patients.

Les figures 1 et 2 sont des reproductions des champs visuels de l'œil gauche, les figures 3 et 4 des reproductions des champs visuels de l'œil droit, tels qu'ils ont été appréciés chez l'un des patients traités, qui souffrait d'une neuropathie glaucomateuse, respectivement avant traitement (figs. 1 et 3) et après traitement, 10 jours plus tard, (figs. 2 et 4).

Les figures 5 et 6 sont des reproductions des champs visuels de l'œil gauche, les figures 7 et 8 des reproductions des champs visuels de l'œil droit, tels qu'ils ont été appréciés chez l'un des patients traités, qui souffrait d'une rétinite pigmentaire sectorielle, respectivement avant

traitement (figs. 5 et 7) et après traitement, deux mois plus tard, (figs. 6 et 8).

Dans la partie supérieure à gauche de chacune des figures apparaît l'échelle des gris (GS), dans la partie inférieure à gauche la courbe de Bebie, dans la partie supérieure à droite les valeurs de seuil (en dB) mesurées en des points déterminés de la rétine et dans la partie inférieure à droite les valeurs de comparaison (en dB).

L'échelle des gris fournit une « image » de la fonction visuelle, point par point, des différentes régions de la rétine ; les zones les plus claires correspondent aux régions dont les fonctions visuelles sont les moins altérées, les zones les plus sombres à celles qui le sont le plus. Un relatif blanchiment après traitement de l'une des régions en cause atteste d'une amélioration locale des fonctions visuelles. Une réduction des plages les plus sombres signe aussi une récupération visuelle locale dans les régions alors devenues plus claires.

Les valeurs qui apparaissent dans les parties droites des figures correspondent aux valeurs des seuils de vision mesurés localement en des points déterminés de la rétine. L'accroissement de ces valeurs mesurées en certains de ces points après traitement, attestent de l'amélioration locale de la vision. A l'inverse les valeurs qui apparaissent dans les parties inférieures droites des figures correspondent à des pertes locales de vision dans les zones concernées de la rétine par rapport à la normale. Une diminution de ces valeurs, lorsqu'elle est observée après traitement, témoigne d'une amélioration de la fonction visuelle au plan local.

Les courbes de Bebie fournissent également des images comparatives de la capacité de vision du sujet examiné (courbes inférieures) par rapport aux courbes de vision chez des sujets normaux ou quasi-normaux (courbes supérieures). Une amélioration de la fonction visuelle chez un patient traité se manifeste par le rapprochement de la courbe de Bebie du patient des courbes obtenues chez des sujets normaux.

Il est remarquable que des observations équivalentes sont faites chez des sujets « normaux », en particulier vieillissants, auxquels sont administrés le médicament, ces sujets vieillissants retrouvant alors des sensibilités moyennes qu'ils avaient connues, lorsqu'ils étaient beaucoup plus jeunes.

D'autres caractéristiques de l'invention apparaîtront encore à la lumière des observations cliniques qui suivent, lesquelles n'ont évidemment d'autre but que celui d'illustrer encore davantage l'invention, sans pour autant la limiter.

NEUROPATHIE GLAUCOMATEUSE

L'origine ischémique de la neuropathie glaucomateuse a été soupçonnée au vu de l'exploration angiographique.

L'angiographie fluoresceinique a montré :

1) Papille :

- soit un retard d'imprégnation de la papille glaucomateuse ;
- soit des défauts d'imprégnation absolus. Ces déficits sont en corrélation avec les altérations du champ visuel.

2) Choroïde :

L'angiographie fluoresceinique a montré :

- un retard de remplissage choroïdien : dans 100% des cas ;
- une irrégularité de remplissage en secteurs ;
- une visibilité anormale des vaisseaux choroïdiens principaux.

3) Rétine :

- Temps artériel rétinien plus long.

Les patients porteurs de glaucome connu et présentant une hypertension artérielle ont vu leur acuité visuelle ainsi que leur champ visuel s'améliorer en très peu de temps, dès que le traitement a été institué. On soulignera parmi les effets obtenus :

- Acuité Visuelle : amélioration nette, le cas le plus spectaculaire est celui d'un patient dont l'acuité visuelle est passée de 3/10 à 10/10 (OD) et de 6/10 à 8/10 (OG) ;
- Champ visuel : Etudié au goldmann et surtout au périmètre automatique s'est amélioré de façon nette et spectaculaire ; en moyenne la perte de la sensibilité moyenne a baissé de 30%, ce qui est original et exceptionnel ;
- Tension oculaire : baisse significative mais dont l'importance est irrégulière.

La baisse tout à fait relative de la pression intraoculaire n'explique pas des améliorations aussi rapides et spectaculaires du champ visuel. Sous ramipril, la perte de la sensibilité moyenne au périmètre automatique (octopus) a baissé en moyenne de 30%, des scotomes absolus sont devenus relatifs. Si l'élévation de la pression intra-oculaire constitue un facteur aggravant de la neuropathie glaucomateuse, cette dernière apparaît comme consistant essentiellement en une maladie vasculaire ischémique nécessitant un traitement à visée vasculaire.

Les figures 1 à 4 attestent également de l'obtention de l'amélioration de la fonction visuelle, en particulier dans les conditions qui ont été rappelées plus haut. Les données chiffrées liées à ces figures apparaissent également dans les tableaux ci-après (dont les numéros correspondent naturellement à ceux des figures) :

Tabl au 1Œil gauche avant traitem nt

			Normal	Phase 1	Phase 2	Moyenne
Sensibilité moyenne	MS			16.9	17.3	16.5
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	9.5	9.4	9.9
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	26.8	29.3	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] ²	0..4			22.4
Fluctuation à court terme	SF	[dB] ²	0..2			2.7
Indice de fiabilité	RF	[%]				4.9

5

Tableau 2Œil gauche après traitement

			Normal	Phase 1	Phase 2	Moyenne
Sensibilité moyenne	MS			20.0	20.0	20.2
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	5.7	6.8	6.2
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	16.8	26.5	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] ²	0..4			13.1
Fluctuation à court terme	SF	[dB] ²	0..2			3.0
Indice de fiabilité	RF	[%]				5.0

Tableau 3Œil droit avant traitement

			Normal	Phase 1	Phase 2	Moyenne
Sensibilité moyenne	MS			17.4	17.4	16.9
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	9.0	9.3	9.5
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	28.6	21.0	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] ²	0..4			21.8
Fluctuation à court terme	SF	[dB] ²	0..2			3.0
Indice de fiabilité	RF	[%]				2.3

10

Tableau 4Œil droit après traitement

			Normal	Phase 1	Phase 2	Moyenne
Sensibilité moyenne	MS			22.2	21.9	21.6
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	4.1	4.7	4.8
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	17.2	10.4	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] ²	0..4			13.1
Fluctuation à court terme	SF	[dB] ²	0..2			2.6
Indice de fiabilité	RF	[%]				2.3

Il découle déjà des figures une amélioration nette de la fonction visuelle ; Les tableaux en fournissent une illustration complémentaire, en particulier au plan de la sensibilité moyenne qui passe de 16,5 à 20,2 pour l'œil gauche, et de 16,9 à 21,6 pour l'œil droit. De même on note une forte régression de la perte moyenne de vision par rapport à la normale ; de 9,9 à 6,2 pour l'œil gauche et de 9,5 à 4,8 pour l'œil droit.

CHORIO-RÉTINOPATHIE DÉGÉNÉRATIVE DU MYOPE FORT

L'hypothèse d'un facteur vasculaire dans la genèse des lésions choroïdiennes est avancée, du fait de la présence de lésions vasculaires de la choroïde. L'occlusion vasculaire touche d'abord la choriocapillaire qui est atrophique, puis intéresse les vaisseaux de moyen puis de gros calibre. Il s'ensuit une atrophie et même une disparition de la choroïde prédominant au pôle postérieur et conditionnant au moins en partie l'atteinte rétinienne qui devient atrophique. Néanmoins, les vaisseaux rétinien participent à cette atrophie. L'amélioration de l'acuité visuelle corrigée ne semble pas, à ce jour, avoir jamais été constatée chez des patients très myopes et affectés par une chorio-rétinopathie dégénérative.

Même à faible dose, le ramipril entraîne toujours une amélioration de l'acuité visuelle corrigée et cela malgré l'existence d'une choroïdose myopique extrêmement sévère. A titre d'exemples, l'acuité visuelle est passée respectivement : de la simple perception lumineuse (PL) à 1/20 sur œil monophthalme ; de 2/10 (OD) 1/10 (OG) à 5/10 (OD) et 5/10 (OG) ; de 1,5/10 à 3/10 ; de 1/20 (2 yeux) à 2/10 (OD) et 1/10 (OG) ; de 1/10 (OD) et 1/10 (OG) à 6/10 (OD) et 3/10 (OG). Il est entendu que dans ce qui précède OD signifie "œil droit" et OG "œil gauche".

DÉGÉNÉRESCENCE MACULAIRE LIÉE À L'ÂGE (D.M.L.A.)

Le caractère ischémique de la D.M.L.A. a été évoqué sur la base des données suivantes.

Données angiographiques :

Un travail récent aurait mis en évidence un ralentissement de la perfusion choroïdienne maculaire chez 26 sur 100 patients présentant une D.M.L.A.

Etude histologique :

Elle a montré :

- une augmentation progressive du tissu intervasculaire qui peut rétrécir la lumière de la chorio-capillaire et des artéioles afférentes ;
- une diminution du nombre et du diamètre des capillaires choroïdiens ;
- une diminution du nombre des vaisseaux choroïdiens moyens ;
- des anomalies, notamment une atrophie du lit capillaire rétinien périfovéolaire : il paraît atrophique.

La plupart des patients présentant une dégénérescence maculaire liée à l'âge avec ou sans neovaisseaux sous-rétiens traités par le ramipril ont vu leur acuité visuelle s'améliorer. A titre d'exemple, l'acuité visuelle est passée respectivement de 0,16 à 0,3 ; 0,2 à 0,5 ; de 0,05 à 0,2 (l'œil droit) et 0,05 à 0,15 (l'œil gauche) ; de 0,2 à 0,4 (l'œil droit) et de 0,5 à 0,8 (l'œil gauche) ; de 0,6 à 1 ; de 0,4 à 0,6 (l'œil droit) et 0,2 à 0,5 l'œil gauche).

DYSTROPHIES HEREDITAIRES DE LA RETINE ET DE L'EPITHELIUM PIGMENTAIRE**Rétinite pigmentaire :**

Cette affection correspond à une dystrophie des cônes et des bâtonnets. Elle est caractérisée par la survenue d'une cécité nocturne dans l'enfance ou l'adolescence, un rétrécissement progressif du champ visuel périphérique débutant par un scotome annulaire équatorial et qui évolue vers une baisse de l'acuité visuelle importante ou même une cécité à l'âge adulte.

Une composante vasculaire a été démontrée dans ce type de dystrophie.

Elle est étayée par la clinique, l'angiographie et l'histologie :

1. **Clinique** : diminution du calibre des vaisseaux rétiens.

2. Angiographie :

- augmentation du temps de circulation rétinienne,
- dilatation des capillaires rétiniens et papillaires,
- retard circulatoire choroïdien.

3. Histopathologie :

- épaississement avec hyalination des parois des vaisseaux rétiniens,
- oblitération partielle de la chorio-capillaire qui devient atrophique.

EVOLUTION ET PRONOSTIC

Le pronostic est sévère. Il est marqué par une progression constante de l'affection vers la cécité. Il n'existe pas de traitement connu.

De l'existence de ce facteur vasculaire est venue l'idée de l'essai des médications selon l'invention dans les dystrophies héréditaires de la rétine et de l'épithélium pigmentaire.

Le ramipril a été utilisé dans les trois affections suivantes : rétinite pigmentaire ; maladie de stargardt et fundus flavimaculatus ; dystrophie pseudo-vitelliforme de l'adulte. Il a entraîné dans tous les cas une amélioration de la fonction visuelle.

Rétinite Pigmentaire

Trois patients ont été traités au ramipril 1.25 mg par voie orale et ont vu leur acuité visuelle s'améliorer en l'espace de deux mois :

Premier patient : l'acuité visuelle est passée respectivement à l'œil droit de perception lumineuse douteuse à 1/50 et à l'œil gauche de 1/50 à 1.6/10.

Deuxième patient : Monophtalme l'acuité visuelle est passée de 2/10 à 5/10.

Troisième Patient : Souffrant d'une rétinite pigmentaire sectorielle, il a vu son acuité visuelle passer de 1.6 à 6/10 à droite et de

1.6 à 4/10 à gauche. La sensibilité moyenn au champ visuel automatique octopus s'est amélioré de 16,5 à 18 à droite et de 16.8 à 19.9 à gauche.

L'électro-rétinogramme s'est sensiblement amélioré surtout au rouge et à l'œil gauche.

5 Maladie de stargardt flavimaculatus

Un patient a été traité, son acuité s'est amélioré de 1/20 à 1/10 à droite et de 1/50 à 3/10 à gauche.

Dystrophie pseudovitelliforme

10 Un patient a été testé. Son acuité est passée en un mois de 1.6 à 2/10 à droite et 2/10 à 3/10 à gauche. L'activité du ramipril dans ces dystrophies héréditaires est unique.

15 Des reproductions des champs visuels appréciés chez le troisième patient porteur de rétinite pigmentaire sectorielle, respectivement avant et après deux mois de traitement, sont, à titre d'exemple, montrées dans les figures 5 et 6 pour l'œil gauche, dans les figures 7 et 8 pour l'œil droit.

20 Des figures 5 à 8 découlent également une amélioration substantielle de la fonction visuelle. Les données chiffrées des tableaux 5 à 8 ci-après qui respectivement leur correspondent, en fournissent une illustration supplémentaire. En particulier la sensibilité moyenne passe de 16,8 à 20,9 pour l'œil gauche et de 16,5 à 18,3 pour l'œil droit. De même la perte moyenne de vision par rapport à la normale régresse de 10,3 à 6,5 pour l'œil gauche et de 10,6 à 8,8 pour l'œil droit.

Tableau 5Oeil gauche avant traitement

			Normal	Phase 1	Phase 2	Moyenne
Sensibilité moyenne	MS			17.3	17.9	16.8
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	9.8	9.6	10.3
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	60.6	52.8	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] ²	0..4			52.5
Fluctuation à court terme	SF	[dB] ²	0..2			2.5
Indice de fiabilité	RF	[%]				9.8

5

Tableau 6Oeil gauche après traitement

			Normal	Phase 1	Phase 2	Moyenne
Sensibilité moyenne	MS			21.2	20.8	20.9
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	6.2	7.0	6.5
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	51.8	63.9	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] ²	0..4			48.0
Fluctuation à court terme	SF	[dB] ²	0..2			1.9
Indice de fiabilité	RF	[%]				7.9

Tableau 7Oeil droit avant traitement

			Normal	Phase 1	Phase 2	Moyenne
Sensibilité moyenne	MS			16.8	16.0	16.5
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	10.2	11.5	10.6
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	70.4	86.9	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] ²	0..4			66.0
Fluctuation à court terme	SF	[dB] ²	0..2			2.4
Indice de fiabilité	RF	[%]				12.2

10

Tableau 8Oeil droit après traitement

			Normal	Phase 1	Phase 2	Moyenne
Sensibilité moyenne	MS			18.4	18.2	18.3
Perte moyenne	MD	[dB]	-2..2	8.7	9.2	8.8
Variance de la perte	LV	[dB]	0..6	67.5	79.8	
Variance de la perte corr.	CLV	[dB] ²	0..4			65.6
Fluctuation à court terme	SF	[dB] ²	0..2			1.7
Indice de fiabilité	RF	[%]				10.3

OCCCLUSIONS VEINEUSES RETINIENNES

Le syndrome d'occlusion de la veine centrale de la rétine ou de l'une de ses branches correspond à un ralentissement plus ou moins important du courant circulatoire. Il n'existe pas d'arrêt complet.

Il est défini par la présence de symptômes fondamentaux :

- altération de la vision,
- retard circulatoire rétinien,
- dilatation veineuse,
- hémorragies rétinienues,
- œdème rétinien diffus,
- nodules cotonneux,
- altération du lit capillaire.

Le pronostic de ce type d'affection est incertain. Il est fonction de la forme clinique. Des complications peuvent aggraver la situation, en particulier l'œdème maculaire, l'hémorragie du vitre et le glaucome néovasculaire.

Le seul traitement connu est la photocoagulation au laser. Ce dernier traite les complications et non l'occlusion elle-même.

La plupart des patients traités au ramipril se sont améliorés, aussi bien sur le plan fonctionnel qu'angiographique.

A titre d'exemple, deux patients présentant une occlusion de branche veineuse de type œdémateux et ischémique ont vu leur acuité visuelle s'améliorer respectivement de 2/10 à 8/10 et de 6/10 à 10/10 et cela en l'espace de deux mois.

Le ramipril en améliorant la pression de perfusion augmente le débit (blood flow) et traite ainsi directement l'occlusion veineuse qui se définit encore une fois comme un ralentissement circulatoire veineux.

ÉPITHÉLIOPATHIE RÉTINIENNE ET CHORIO-RÉTINOPATHIE SÉREUSE CENTRALE
(C.R.S.C.)

Des altérations vasculaires ont été incriminées. L'angiographie au vert d'indocyanine a montré ces altérations vasculaires choroïdiennes diffuses avec hyper-perméabilité choroïdienne.

Cette dernière entraîne un décollement séreux de l'épithélium pigmentaire. La pression exercée sur l'épithélium pigmentaire produit une fuite qui, de façon mécanique, occasionne un décollement séreux rétinien maculaire.

L'utilisation du ramipril a entraîné en quelques jours à quelques semaines un affaissement de la bulle et donc une application du neuro-épithélium rétinien : ce qui a conduit à une amélioration de l'acuité visuelle ainsi que du champ visuel central.

Pour le ramipril et le ramiprilate, l'amélioration de la fonction visuelle se manifeste à des doses n'induisant pas d'hypotension artérielle sur le sujet sain.

Compte tenu de l'action vasodilatatrice du ramipril et du ramiprilate et de la part de responsabilité du facteur vasculaire dans le développement des six pathologies que sont la neuropathie glaucomateuse, la chorio-rétinopathie dégénérative du myope fort, la D.M.L.A., la chorio-rétinopathie séreuse centrale, l'occlusion veineuse rétinienne et les dystrophies héréditaires de la rétine, on comprend que ces substances ne peuvent qu'avoir un effet dans toutes autres affections chorio-rétiniennes comportant une composante vasculaire.

L'invention n'est pas limitée à la seule utilisation pour le traitement des affections sus-indiquées du ramipril et du ramiprilate. Il peut lui être substitué d'autres inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, qui pourraient induire les effets 1, 2. et 3. susmentionnés, à des doses suffisamment basses pour ne pas affecter la tension générale d s personnes auxquelles ils seraient administrés aux même fins, en

particulier s'ils présentent les constantes respectivement d'inhibition et de vitesse de réversibilité de la réaction d'isomérisation répondant aux normes qui ont été définies plus haut.

Il est entendu que l'expression "fonction visuelle", telle qu'elle est utilisée dans les revendications qui suivent, fait référence plus particulièrement, sans pour autant y être limité, à l'acuité visuelle ou au champ visuel ou, de préférence, aux deux à la fois.

L'invention concerne encore un médicament ophtalmologique neuro-protecteur et rétino-protecteur, apte à induire une interruption du processus de dégradation de la fonction visuelle et même à en inverser le cours, caractérisé par le fait que son principe actif est constitué par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 en angiotensine 2, ayant un grand degré de stabilité, étant encore précisé que l'inhibiteur présente, simultanément :

- une constante d'inhibition K_i d'équilibre qui régit la réaction d'inhibition in vitro de l'enzyme de conversion de lapin par l'inhibiteur inférieure à celle de l'énalaprilate (50 pmol/L), et

- une constante k_4 de réversibilité de la réaction d'isomérisation du complexe enzyme-inhibiteur formé inférieure à celle du complexe formé par l'énalaprilate et l'enzyme de conversion ($1,1 \times 10^{-4}$.) (S1) dans un milieu (50) (mM/L Hepes, 300 mmol/L NaCl, 1 micromol/L $ZnCl_2$, pH 7,5. dont l'activité vasodilatatrice se manifeste au niveau non seulement des artères, mais aussi des veines.

L'invention possède de préférence une lipophilie supérieure à celle de l'énalaprilate.

L'invention concerne encore un médicament dans lequel le ramipril ou le ramiprilate se trouve sous la forme de leur sels pharmaceutiquement acceptables ou tout autre dérivé du ramiprilate susceptible de libérer le ramiprilate dans l'organisme auquel le principe actif est administré.

REVENDICATIONS

1. Médicament ophtalmologique neuro-protecteur et rétinoprotecteur, apte à induire une interruption du processus de dégradation de la fonction visuelle et même à en inverser le cours, caractérisé par le fait que son principe actif est constitué par un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 en angiotensine 2, ayant un grand degré de stabilité.

2. Médicament selon la revendication 1, dans laquelle l'inhibiteur présente, simultanément,

une constante d'inhibition K_i d'équilibre qui régit la réaction d'inhibition in vitro de l'enzyme de conversion de lapin par l'inhibiteur inférieure à celle de l'énalaprilate (50 pmol/L), et

une constante k_4 de réversibilité de la réaction d'isomérisation du complexe enzyme-inhibiteur formé inférieure à celle du complexe formé par l'énalaprilate et l'enzyme de conversion ($1,1 \times 10^{-4}$)(S1) dans un milieu (50) (mM/L Hepes, 300 mmol/L NaCl, 1 micromol/L $ZnCl_2$, pH 7,5. dont l'activité vasodilatatrice se manifeste au niveau non seulement des artères, mais aussi des veines.

3. Médicament selon la revendication 1 ou 2, caractérisé en ce que l'inhibiteur possède une lipophilie supérieure à celle de l'énalaprilate.

4. Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que le principe actif est le ramipril, le ramiprilate, l'un de leurs sels pharmaceutiquement acceptables ou tout autre dérivé du ramiprilate susceptible de libérer le ramiprilate dans l'organisme auquel le principe actif est administré.

5. Médicament selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisé en ce qu'il se trouve sous la forme d'un collyre.

6. Utilisation d'un principe actif de médicament, tel que défini dans l'une des revendications 1 à 4 pour la production de médicaments

ophtalmologiques neuro-protecteurs ou rétino-protecteurs aptes à induire une interruption du processus de dégradation de la fonction visuelle et même à en inverser le cours.

5 7. Utilisation selon la revendication 6, dans un procédé de fabrication de médicaments destinés au traitement de neuropathies glaucomateuses.

8. Utilisation selon la revendication 6, pour la production de médicaments destinés au traitement des chorio-rétinopathies dégénératives du fort myope.

10 9. Utilisation selon la revendication 6, pour la production de médicaments destinés au traitement de dégénérescences maculaires liées à l'âge avec ou sans neovaisseaux sous rétinien.

15 10. Utilisation selon la revendication 6, pour la production de médicaments destinés au traitement de chorio-rétinopathies séreuses centrales et épithéliopathies rétinienues diffuses.

11. Utilisation selon la revendication 6, pour la production de médicaments destinés au traitement des dystrophies héréditaires de la rétine.

20 12. Utilisation selon la revendication 6, pour la production de médicaments destinés au traitement des occlusions veineuses rétinienues.

13. Utilisation selon la revendication 6, pour la production de médicaments destinés à améliorer la fonction visuelle (acuité et champ visuel) des sujets âgés.

25 14. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 6 à 13 pour la production de médicaments sous formes de collyres.

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
21 décembre 2000 (21.12.2000)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 00/76499 A3

(51) Classification internationale des brevets:
A61K 31/00, 31/403, 38/55, A61P 27/02

(21) Numéro de la demande internationale:
PCT/FR00/01679

(22) Date de dépôt international: 16 juin 2000 (16.06.2000)

(25) Langue de dépôt: français

(26) Langue de publication: français

(30) Données relatives à la priorité:
SN 99 122 16 juin 1999 (16.06.1999) TN
99/15359 6 décembre 1999 (06.12.1999) FR

(71) Déposant (pour tous les États désignés sauf US): REKIK,
Elyes, Ben, Mohamed, Raouf [TN/FR]; 5, avenue du
Poitou, F-92330 Sceaux (FR).

(71) Déposant et

(72) Inventeur: REKIK, Raouf [TN/TN]; 3, avenue Louis
Brailles, 1002 Tunis (TN).

(74) Mandataires: GUTMANN, Ernest etc.; Ernest Gutmann-
Yves Plasseraud S.A., 3, rue Chauveau-Lagarde, F-75008
Paris (FR).

(81) États désignés (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,
BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID,
IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ,
PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT,
TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) États désignés (régional): brevet ARIPO (GH, GM, KE,
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,
MC, NL, PT, SE), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM,
GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publiée:

— Avec rapport de recherche internationale.

(88) Date de publication du rapport de recherche
internationale: 17 mai 2001

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrévia-
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et
abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de
la Gazette du PCT.

(54) Title: NEUROPROTECTIVE AND RETINOPROTECTIVE OPHTHALMOLOGIC MEDICINES

(54) Titre: MÉDICAMENTS OPHTHALMOLOGIQUES NEURO-ET RETINO-PROTECTEURS

(57) Abstract: The invention concerns a neuroprotective and retinoprotective medicine, whereof the active principle is selected among a group of compounds consisting of ramipril, ramiprilat or any other ramiprilat derivative capable of releasing it in the organism where to it is administered. Said medicine is used for prevention, or even for improving visual acuity and visual field in normal subjects, as well as for treating ophthalmologic pathologies involving a vascular factor, in particular glaucomatous neuropathy, degenerative choriopathy of strong myopia, age-related maculopathy, serous central chorioretinopathy, hereditary dystrophy of the retina and retinal venous occlusions. It almost invariably improves the visual function (acuity and visual field).

(57) Abrégé: L'invention concerne un médicament neuroprotecteur et rétinoprotecteur, dont le principe actif est choisi au sein d'un groupe de composés consistant en le ramipril, le ramiprilate ou tout autre dérivé du ramiprilate susceptible de le libérer dans l'organisme auquel il serait administré. Il est appliqué à la prévention, ou même l'amélioration de l'acuité visuelle et du champ visuel chez des sujets normaux, ainsi qu'au traitement de pathologies ophtalmiques mettant en jeu un facteur vasculaire, notamment de neuropathies glaucomateuses, de chorio-rétinopathies dégénératives du fort myope, des dégénérescences maculaires liées à l'âge, de chorio-rétinopathies séreuses centrales, de dystrophies héréditaires de la rétine et d'occlusions veineuses rétinienne. Il entraîne pratiquement toujours une amélioration de la fonction visuelle (acuité et champ visuel).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. appl. No.

PCT/FR 01679

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/00 A61K31/403 A61K38/55 A61P27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, SCISEARCH, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 99 36062 A (BERGAMINI MICHAEL V W ;ALCON LAB INC (US); LANG JOHN C (US)) 22 July 1999 (1999-07-22) the whole document	1-3,5,6, 14
X	EP 0 220 107 A (MERCK & CO INC) 29 April 1987 (1987-04-29) the whole document	1-6,9, 12-14
X	SHAH, G. B. ET AL: "Ocular hypotensive effect of ramiprilat in chronic and acute models of glaucoma in rabbits" INDIAN J. PHARMACOL. (1999), 31(2), 110-115, XP000980134 the whole document	1-7,14
	-/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

A document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

E earlier document but published on or after the international filing date

L document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

O document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

P document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 January 2001

Date of mailing of the international search report

01/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoff, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01679

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category °	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VOGH, BETTY P. ET AL: "Effects of inhibition of angiotensin converting enzyme and carbonic anhydrase on fluid production by ciliary process, choroid plexus, and pancreas" J. OCUL. PHARMACOL. (1989), 5(4), 303-11 , XP000980132 the whole document	1-7,14
X	EP 0 158 157 A (HOECHST AG) 16 October 1985 (1985-10-16) abstract page 16, line 36 -page 18, line 30; claims 1,8,14-18; examples 5,8	1-7,14
X	KUSAKA-NAKAMURA, MIHO ET AL: "Antihypertensive treatment in spontaneously hypertensive rats with streptozotocin-induced diabetes mellitus" ACTA PHYSIOL. HUNG. (1988), 71(2), 251-69 , XP000980228 the whole document	1-4,6,12
X	GARG S.K. ET AL: "Renal and retinal changes after treatment with Ramipril and pentoxifyline in subjects with IDDM." ANNALS OF OPHTHALMOLOGY - GLAUCOMA, (1998) 30/1 (33-37). , XP000980142 the whole document	1-4,6
X	KULSHRESTHA, M. K. (1) ET AL: "Protective effect of angiotensin converting enzyme inhibitors in diabetic retinopathy." IOVS, (MARCH 15, 1999) VOL. 40, NO. 4, PP. S312. MEETING INFO.: ANNUAL MEETING OF THE ASSOCIATION FOR RESEARCH IN VISION AND OPHTHALMOLOGY FORT LAUDERDALE, FLORIDA, USA MAY 9-14, 1999 ASSOCIATION FOR RESEARCH IN VISION AND OPHTHALMOLOGY., XP000980128 the whole document	1-3,6,13
X	EP 0 114 333 A (SCHERING CORP) 1 August 1984 (1984-08-01) abstract page 1, line 1 - line 12; claims; examples -/--	1-3,5-7, 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/FR 01679

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YAMAGAMI K. ET AL: "Further study on antihypertensive and antisclerotic effects of captopril on the retinal arteriole in SHRSP." FOLIA OPHTHALMOLOGICA JAPONICA, (1983) 34/2 (290-297). CODEN: NGKYA3, XP000980116 abstract	1-3,6,12
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199401 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1994-002154 XP002157734 & JP 05 306296 A (ZH MARINO FORUM 21), 19 November 1993 (1993-11-19) abstract	1-3,5,6,12,14
X	DETRY-MOREL M: "PERSPECTIVES DANS LE TRAITEMENT MEDICAL DE LA NEUROPATHIE GLAUCOMATEUSE. BASES DE LA NEUROPROTECTION" JOURNAL FRANCAIS D'OPHTALMOLOGIE,FR,MASSON, PARIS, vol. 22, no. 1, 1999, pages 122-134, XP000870144 ISSN: 0181-5512 cited in the application the whole document	1-3,6,7

Continuation of Box I.2

Claims 1-3, 5-14 of the present application concern a compound defined by reference to a desirable characteristic or property, namely "inhibiting the enzyme converting angiotensin 1 into angiotensin 2" and "having a specific inhibition constant K_i and a reversibility constant K_4 ".

The claims cover all the compounds having said characteristic or property, whereas the application provides a support basis as defined by PCT Article 6 and/or a disclosure as defined by PCT Article 5 for a very limited number of such compounds. In the present case, the claims are so lacking in support basis and the application is so insufficiently disclosed that it is not possible to carry out any meaningful search on the whole spectrum covered by the claims. Notwithstanding the reasons mentioned above, the claims are also lacking in clarity. Indeed, there has been an attempt to define the compound by its pharmacological profile. This lack of clarity is, in the present context, likewise such that it is not possible to carry out any meaningful search on the whole spectrum covered by the claims.

Moreover, in Claim 4, the expression "any other derivative of ramiprilat capable of releasing ramiprilat into the organism" is vague and ambiguous thereby introducing ambiguity as to the real subject matter (that is the compound) of the claim.

Consequently, the search was carried out only for those parts of the claims whereof the subject matter seems to be clear, supported and sufficiently disclosed, namely those parts concerning compounds structurally and clearly identified, namely ramipril and ramiprilate, taking into account the general concept underlying the invention.

Claims which have been the subject of incomplete search: 1-14

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, in respect of which no search report has been established need not be the subject of a preliminary examination report (PCT Rule 66.1(e)). The applicant is advised that the line of conduct adopted by the EPO in its capacity as International Preliminary Examining Authority is not to proceed with an examination on a subject matter in respect of which no search has been carried out. That attitude will remain unchanged, notwithstanding whether the claims have been modified or not, either after the search report has been received, or during any procedure under Chapter II.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Publication No

PCT/FR 01679

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9936062	A	22-07-1999	AU	2089099 A	02-08-1999
EP 0220107	A	29-04-1987	US	4656188 A	07-04-1987
			JP	62103027 A	13-05-1987
EP 0158157	A	16-10-1985	DE	3410732 A	26-09-1985
			AU	578079 B	13-10-1988
			AU	4028885 A	26-09-1985
			DK	131585 A	24-09-1985
			ES	541436 D	16-12-1985
			ES	8603407 A	16-04-1986
			GR	850718 A	19-07-1985
			JP	60209527 A	22-10-1985
			PT	80152 A,B	01-04-1985
			ZA	8502156 A	27-11-1985
EP 0114333	A	01-08-1984	AT	55911 T	15-09-1990
			DE	3381850 D	04-10-1990
			JP	1419834 C	14-01-1988
			JP	59130816 A	27-07-1984
			JP	62025645 B	04-06-1987
			US	4826812 A	02-05-1989
JP 5306296	A	19-11-1993	NONE		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern. Application No.

PCT/PA 00/01679

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 A61K31/00 A61K31/403 A61K38/55 A61P27/02

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, SCISEARCH, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 99 36062 A (BERGAMINI MICHAEL V W ;ALCON LAB INC (US); LANG JOHN C (US)) 22 July 1999 (1999-07-22) the whole document	1-3, 5, 6, 14
X	EP 0 220 107 A (MERCK & CO INC) 29 April 1987 (1987-04-29) the whole document	1-6, 9, 12-14
X	SHAH, G. B. ET AL: "Ocular hypotensive effect of ramiprilat in chronic and acute models of glaucoma in rabbits" INDIAN J. PHARMACOL. (1999), 31(2), 110-115, XP000980134 the whole document	1-7, 14
	-/--	



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- *Z* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 January 2001

Date of mailing of the international search report

01/02/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Hoff, P

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern Application No
PCT/ 00/01679

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	YAMAGAMI K. ET AL: "Further study on antihypertensive and antisclerotic effects of captopril on the retinal arteriole in SHRSP." FOLIA OPHTHALMOLOGICA JAPONICA, (1983) 34/2 (290-297). CODEN: NGKYA3, XP000980116 abstract ---	1-3,6,12
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199401 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1994-002154 XP002157734 & JP 05 306296 A (ZH MARINO FORUM 21), 19 November 1993 (1993-11-19) abstract ---	1-3,5,6,12,14
X	DETRY-MOREL M: "PERSPECTIVES DANS LE TRAITEMENT MEDICAL DE LA NEUROPATHIE GLAUCOMATEUSE. BASES DE LA NEUROPROTECTION" JOURNAL FRANCAIS D'OPHTALMOLOGIE,FR,MASSON, PARIS, vol. 22, no. 1, 1999, pages 122-134, XP000870144 ISSN: 0181-5512 cited in the application the whole document -----	1-3,6,7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

...ormat patent family members

Intern application No

PCT/00/01679

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9936062 A	22-07-1999	AU 2089099 A	02-08-1999
EP 0220107 A	29-04-1987	US 4656188 A	07-04-1987
		JP 62103027 A	13-05-1987
EP 0158157 A	16-10-1985	DE 3410732 A	26-09-1985
		AU 578079 B	13-10-1988
		AU 4028885 A	26-09-1985
		DK 131585 A	24-09-1985
		ES 541436 D	16-12-1985
		ES 8603407 A	16-04-1986
		GR 850718 A	19-07-1985
		JP 60209527 A	22-10-1985
		PT 80152 A, B	01-04-1985
		ZA 8502156 A	27-11-1985
EP 0114333 A	01-08-1984	AT 55911 T	15-09-1990
		DE 3381850 D	04-10-1990
		JP 1419834 C	14-01-1988
		JP 59130816 A	27-07-1984
		JP 62025645 B	04-06-1987
		US 4826812 A	02-05-1989
JP 5306296 A	19-11-1993	NONE	

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Demr internationale No
PCT/00/01679

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 A61K31/00 A61K31/403 A61K38/55 A61P27/02

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, SCISEARCH, EMBASE, BIOSIS, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	WO 99 36062 A (BERGAMINI MICHAEL V W ;ALCON LAB INC (US); LANG JOHN C (US)) 22 juillet 1999 (1999-07-22) le document en entier	1-3,5,6, 14
X	EP 0 220 107 A (MERCK & CO INC) 29 avril 1987 (1987-04-29) le document en entier	1-6,9, 12-14
X	SHAH, G. B. ET AL: "Ocular hypotensive effect of ramiprilat in chronic and acute models of glaucoma in rabbits" INDIAN J. PHARMACOL. (1999), 31(2), 110-115 , XP000980134 le document en entier	1-7,14
	-/-	

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

° Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent: l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *G* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

18 janvier 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

01/02/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Hoff, P

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	YAMAGAMI K. ET AL: "Further study on antihypertensive and antisclerotic effects of captopril on the retinal arteriole in SHRSP." FOLIA OPHTHALMOLOGICA JAPONICA, (1983) 34/2 (290-297). CODEN: NGKYA3, XP000980116 abrégé	1-3,6,12
X	----- DATABASE WPI Section Ch, Week 199401 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1994-002154 XP002157734 & JP 05 306296 A (ZH MARINO FORUM 21), 19 novembre 1993 (1993-11-19) abrégé	1-3,5,6, 12,14
X	----- DETRY-MOREL M: "PERSPECTIVES DANS LE TRAITEMENT MEDICAL DE LA NEUROPATHIE GLAUCOMATEUSE. BASES DE LA NEUROPROTECTION" JOURNAL FRANCAIS D'OPHTALMOLOGIE,FR,MASSON, PARIS, vol. 22, no. 1, 1999, pages 122-134, XP000870144 ISSN: 0181-5512 cité dans la demande le document en entier -----	1-3,6,7

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres des familles de brevets

Demr internationale No

PCT/00/01679

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9936062 A	22-07-1999	AU 2089099 A	02-08-1999
EP 0220107 A	29-04-1987	US 4656188 A	07-04-1987
		JP 62103027 A	13-05-1987
EP 0158157 A	16-10-1985	DE 3410732 A	26-09-1985
		AU 578079 B	13-10-1988
		AU 4028885 A	26-09-1985
		DK 131585 A	24-09-1985
		ES 541436 D	16-12-1985
		ES 8603407 A	16-04-1986
		GR 850718 A	19-07-1985
		JP 60209527 A	22-10-1985
		PT 80152 A, B	01-04-1985
		ZA 8502156 A	27-11-1985
EP 0114333 A	01-08-1984	AT 55911 T	15-09-1990
		DE 3381850 D	04-10-1990
		JP 1419834 C	14-01-1988
		JP 59130816 A	27-07-1984
		JP 62025645 B	04-06-1987
		US 4826812 A	02-05-1989
JP 5306296 A	19-11-1993	AUCUN	

PCT

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

(article 18 et règles 43 et 44 du PCT)

Référence du dossier du déposant ou du mandataire B4168AA - EG/MR	POUR SUITE voir la notification de transmission du rapport de recherche internationale A DONNER (formulaire PCT/ISA/220) et, le cas échéant, le point 5 ci-après	
Demande internationale n° PCT/FR 00/01679	Date du dépôt international (jour/mois/année) 16/06/2000	(Date de priorité (la plus ancienne) (jour/mois/année) 16/06/1999
Déposant REKIK Raouf		

Le présent rapport de recherche internationale, établi par l'administration chargée de la recherche internationale, est transmis au déposant conformément à l'article 18. Une copie en est transmise au Bureau international.

Ce rapport de recherche internationale comprend 4 feuilles.



Il est aussi accompagné d'une copie de chaque document relatif à l'état de la technique qui y est cité.

1. Base du rapport

- a. En ce qui concerne la **langue**, la recherche internationale a été effectuée sur la base de la demande internationale dans la langue dans laquelle elle a été déposée, sauf indication contraire donnée sous le même point.
- ☐ la recherche internationale a été effectuée sur la base d'une traduction de la demande internationale remise à l'administration.
- b. En ce qui concerne les **séquences de nucléotides ou d'acides aminés** divulguées dans la demande internationale (le cas échéant), la recherche internationale a été effectuée sur la base du listage des séquences :
- ☐ contenu dans la demande internationale, sous forme écrite.
- ☐ déposée avec la demande internationale, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme écrite.
- ☐ remis ultérieurement à l'administration, sous forme déchiffrable par ordinateur.
- ☐ La déclaration, selon laquelle le listage des séquences présenté par écrit et fourni ultérieurement ne vas pas au-delà de la divulgation faite dans la demande telle que déposée, a été fournie.
- ☐ La déclaration, selon laquelle les informations enregistrées sous forme déchiffrable par ordinateur sont identiques à celles du listage des séquences présenté par écrit, a été fournie.

2. ☐ **Il a été estimé que certaines revendications ne pouvaient pas faire l'objet d'une recherche** (voir le cadre I).

3. ☐ **Il y a absence d'unité de l'invention** (voir le cadre II).

4. En ce qui concerne le titre,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant.



Le texte a été établi par l'administration et a la teneur suivante:

5. En ce qui concerne l'abrégé,

le texte est approuvé tel qu'il a été remis par le déposant



le texte (reproduit dans le cadre III) a été établi par l'administration conformément à la règle 38.2b). Le déposant peut présenter des observations à l'administration dans un délai d'un mois à compter de la date d'expédition du présent rapport de recherche internationale.

6. La figure des dessins à publier avec l'abrégé est la Figure n°

suggérée par le déposant.



parce que le déposant n'a pas suggéré de figure.



parce que cette figure caractérise mieux l'invention.



Aucune des figures n'est à publier.

SUITE DES RENSEIGNEMENTS INDIQUES SUR PCT/ISA/ 210

Suite du cadre I.2

Les revendications 1-3,5-14 présentes ont trait à un composé défini en faisant référence à une caractéristique ou propriété souhaitable, à savoir "inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 1 en angiotensine 2" et "présentant une constance d'inhibition K_i et de réversibilité K_4 " spécifique.

Les revendications couvrent tous les composés présentant cette caractéristique ou propriété, alors que la demande ne fournit un fondement au sens de l'Article 6 PCT et/ou un exposé au sens de l'Article 5 PCT que pour un nombre très limité de tels composés. Dans le cas présent, les revendications manquent de fondement et la demande manque d'exposé à un point tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible. Indépendamment des raisons évoquées ci-dessus, les revendications manquent aussi de clarté. En effet, on a cherché à définir le composé au moyen de son profil pharmacologique. Ce manque de clarté est, dans le cas présent, de nouveau tel qu'une recherche significative sur tout le spectre couvert par les revendications est impossible.

De plus, dans la revendication 4, l'expression "tout autre dérivé du ramiprilate susceptible de libérer le ramiprilate dans l'organisme" est vague et équivoque ce qui introduit une ambiguïté quant à l'objet réel (c'est-à-dire le composé) de la revendication. L'utilisation de cette expression est considérée, dans le présent contexte, comme menant à un manque de clarté au sens de l'Article 6 PCT. Le manque de clarté qui en découle est tel qu'une recherche significative complète est impossible.

En conséquence, la recherche n'a été effectuée que pour les parties des revendications dont l'objet apparaît être clair, fondé et suffisamment exposé, à savoir les parties concernant les composés structurellement et clairement identifiés, à savoir le ramipril et le ramiprilate, en tenant dûment compte de l'idée générale sur laquelle repose l'invention.

Revendications ayant fait l'objet d'une recherche incomplète: 1-14

L'attention du déposant est attirée sur le fait que les revendications, ou des parties de revendications, ayant trait aux inventions pour lesquelles aucun rapport de recherche n'a été établi ne peuvent faire obligatoirement l'objet d'un rapport préliminaire d'examen (Règle 66.1(e) PCT). Le déposant est averti que la ligne de conduite adoptée par l'OEB agissant en qualité d'administration chargée de l'examen préliminaire international est, normalement, de ne pas procéder à un examen préliminaire sur un sujet n'ayant pas fait l'objet d'une recherche. Cette attitude restera inchangée, indépendamment du fait que les revendications aient ou n'aient pas été modifiées, soit après la réception du rapport de recherche, soit pendant une quelconque procédure sous le Chapitre II.

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE		
CIB 7	A61K31/00	A61K31/403 A61K38/55 A61P27/02
Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB		
B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE		
Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)		
CIB 7 A61K		
Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche		
Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)		
EPO-Internal, PAJ, CHEM ABS Data, MEDLINE, SCISEARCH, EMBASE, BIOSIS, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie °	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
P,X	WO 99 36062 A (BERGAMINI MICHAEL V W ;ALCON LAB INC (US); LANG JOHN C (US)) 22 juillet 1999 (1999-07-22) le document en entier ---	1-3,5,6, 14
X	EP 0 220 107 A (MERCK & CO INC) 29 avril 1987 (1987-04-29) le document en entier ---	1-6,9, 12-14
X	SHAH, G. B. ET AL: "Ocular hypotensive effect of ramiprilat in chronic and acute models of glaucoma in rabbits" INDIAN J. PHARMACOL. (1999), 31(2), 110-115 , XP000980134 le document en entier ---	1-7,14
-/--		
<input checked="" type="checkbox"/> Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents <input checked="" type="checkbox"/> Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe		
° Catégories spéciales de documents cités:		
A document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée) *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier *&* document qui fait partie de la même famille de brevets		
Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée		Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale
18 janvier 2001		01/02/2001
Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale		Fonctionnaire autorisé
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Hoff, P

1

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	<p>YAMAGAMI K. ET AL: "Further study on antihypertensive and antisclerotic effects of captopril on the retinal arteriole in SHRSP."</p> <p>FOLIA OPHTHALMOLOGICA JAPONICA, (1983) 34/2 (290-297). CODEN: NGKYA3, XP000980116</p> <p>abrégé</p> <p>---</p>	1-3,6,12
X	<p>DATABASE WPI</p> <p>Section Ch, Week 199401</p> <p>Derwent Publications Ltd., London, GB; Class B03, AN 1994-002154</p> <p>XP002157734</p> <p>& JP 05 306296 A (ZH MARINO FORUM 21), 19 novembre 1993 (1993-11-19)</p> <p>abrégé</p> <p>---</p>	1-3,5,6,12,14
X	<p>DETRY-MOREL M: "PERSPECTIVES DANS LE TRAITEMENT MEDICAL DE LA NEUROPATHIE GLAUCOMATEUSE. BASES DE LA NEUROPROTECTION"</p> <p>JOURNAL FRANCAIS D'OPHTALMOLOGIE,FR,MASSON, PARIS, vol. 22, no. 1, 1999, pages 122-134, XP000870144</p> <p>ISSN: 0181-5512</p> <p>cité dans la demande</p> <p>le document en entier</p> <p>-----</p>	1-3,6,7

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ER 00/01679

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9936062	A	22-07-1999	AU 2089099 A	02-08-1999
EP 0220107	A	29-04-1987	US 4656188 A	07-04-1987
			JP 62103027 A	13-05-1987
EP 0158157	A	16-10-1985	DE 3410732 A	26-09-1985
			AU 578079 B	13-10-1988
			AU 4028885 A	26-09-1985
			DK 131585 A	24-09-1985
			ES 541436 D	16-12-1985
			ES 8603407 A	16-04-1986
			GR 850718 A	19-07-1985
			JP 60209527 A	22-10-1985
			PT 80152 A, B	01-04-1985
			ZA 8502156 A	27-11-1985
EP 0114333	A	01-08-1984	AT 55911 T	15-09-1990
			DE 3381850 D	04-10-1990
			JP 1419834 C	14-01-1988
			JP 59130816 A	27-07-1984
			JP 62025645 B	04-06-1987
			US 4826812 A	02-05-1989
JP 5306296	A	19-11-1993	NONE	